

4

日本国特許庁

PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

JP00/03456

29.05.00

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

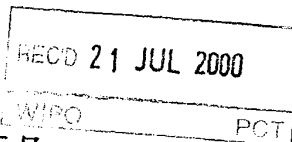
This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application:

1999年 8月17日

出願番号
Application Number:

平成11年特許願第230305号



出願人
Applicant(s):

塩野義製薬株式会社

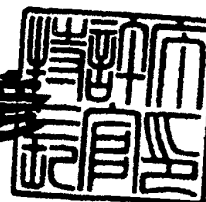
09/980578

PRIORITY
DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年 6月29日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

近藤隆彦



出証番号 出証特2000-3049132

【書類名】 特許願

【整理番号】 A006042

【提出日】 平成11年 8月17日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 C07B047/00
C07B043/04
C07D249/08

【請求項の数】 16

【発明者】

 【住所又は居所】 大阪府枚方市津田南町 1-18-5

 【氏名】 河田 享三

【発明者】

 【住所又は居所】 兵庫県三田市ゆりのき台 4-29-4

 【氏名】 長井 正彦

【発明者】

 【住所又は居所】 兵庫県芦屋市南宮町 2-10-706

 【氏名】 樺木 幹雄

【発明者】

 【住所又は居所】 大阪府豊能郡能勢町野間大原 125

 【氏名】 上仲 正朗

【発明者】

 【住所又は居所】 兵庫県西宮市大森町 5-27

 【氏名】 遠藤 毅

【特許出願人】

 【識別番号】 000001926

 【氏名又は名称】 塩野義製薬株式会社

【代理人】

 【識別番号】 100108970

 【弁理士】

特平 11-230305

【氏名又は名称】 山内 秀晃

【電話番号】 06-6455-2056

【選任した代理人】

【識別番号】 100113789

【弁理士】

【氏名又は名称】 杉田 健一

【電話番号】 06-6455-2056

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 044602

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9720909

【包括委任状番号】 9905998

【プルーフの要否】 要

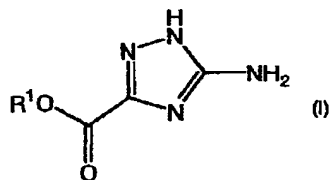
【書類名】 明細書

【発明の名称】 1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸エステル誘導体の製造法

【特許請求の範囲】

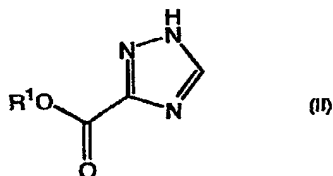
【請求項 1】 亜硝酸アルカリ金属又は亜硝酸アルカリ土類金属の存在下、式 (I) :

【化 1】



(式中、 R^1 は水素又は置換されていてもよいアルキルである)で示される化合物を還元剤と反応させることを特徴とする式 (II) :

【化 2】



(式中、 R^1 は前記と同意義である)で示される化合物の製造法。

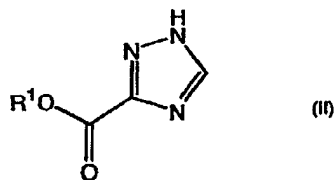
【請求項 2】 亜硝酸アルカリ金属の存在下、還元剤として次亜リン酸を使用する請求項 1 記載の製造法。

【請求項 3】 少量のアルコールを添加して行う請求項 1 又は 2 記載の製造法。

【請求項 4】 R^1 が水素である請求項 1~3 のいずれかに記載の製造法。

【請求項 5】 請求項 4 記載の方法により、1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸を得、次いでエステル化することを特徴とする式 (II) :

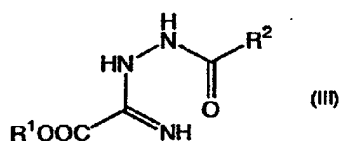
【化 3】



(式中、 R^1 は置換されていてもよいアルキルである)で示される化合物の製造法。

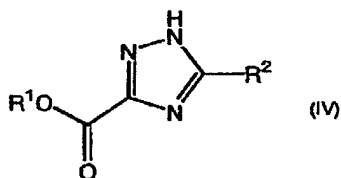
【請求項 6】 式 (I I I) :

【化 4】



(式中、 R^1 は水素又は置換されていてもよいアルキル、 R^2 は水素、置換されていてもよいアルキル、又は置換されていてもよいアリールである)で示される化合物を、トリアルキルオルソエステル存在下、又は酸触媒存在下で閉環させることを特徴とする式 (I V) :

【化 5】



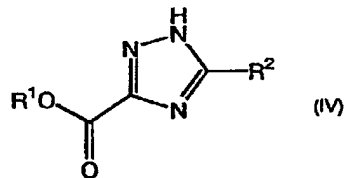
(式中、 R^1 及び R^2 は前記と同意義である)で示される化合物の製造法。

【請求項 7】 R^1 が置換されていてもよいアルキルである請求項 6 記載の製造法。

【請求項 8】 R^1 が置換されていてもよいアルキルであり、 R^2 が水素である請求項 6 記載の製造法。

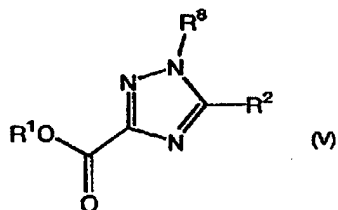
【請求項 9】 請求項 1～3、5～8のいずれかに記載の方法により、式 (I V) :

【化 6】



(式中、 R^1 は置換されていてもよいアルキル、 R^2 は水素、置換されていてもよいアルキル、又は置換されていてもよいアリールである)で示される化合物を得、次いで式： R^3X (式中、 R^3 はトリチル、置換されていてもよいスルファモイル、又は置換されていてもよいアルコキシメチル、 X はハロゲンである)で示される化合物、式： $(R^4O)R^5C=CR^6R^7$ (式中、 R^4 は置換されていてもよいアルキル、 R^5 、 R^6 、及び R^7 はそれぞれ独立して水素又は置換されていてもよいアルキル、又は R^4 と R^6 が一緒になって置換されていてもよいアルキレンを表わす)で示される化合物、又はホルムアルデヒドを反応させることを特徴とする式 (V) :

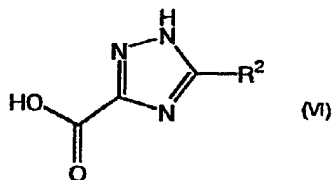
【化 7】



(式中、 R^1 及び R^2 は前記と同意義、 R^8 は式： $-R^3$ (式中、 R^3 は前記と同意義である)で示される基、式： $-C(OR^4)R^5-CH(R^6)R^7$ (式中、 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 は前記と同意義である)で示される基、又はヒドロキシメチルである)で示される化合物の製造法。

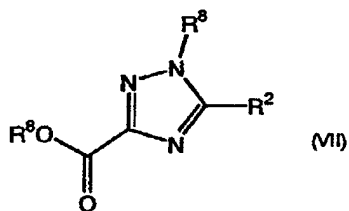
【請求項 10】 請求項 4 又は 6 記載の方法により、式 (VI) :

【化 8】



(式中、 R^2 は水素、置換されていてもよいアルキル、又は置換されていてもよいアリールである)で示される化合物を得、次いで式： R^3X (式中、 R^3 はトリチル、置換されていてもよいスルファモイル、又は置換されていてもよいアルコキシメチル、 X はハロゲンである)で示される化合物、式： $(R^4O)R^5C=C R^6R^7$ (式中、 R^4 は置換されていてもよいアルキル、 R^5 、 R^6 、及び R^7 はそれぞれ独立して水素又は置換されていてもよいアルキル、又は R^4 と R^6 が一緒になって置換されていてもよいアルキレンを表わす)で示される化合物、又はホルムアルデヒドを反応させることを特徴とする式 (VII) :

【化 9】

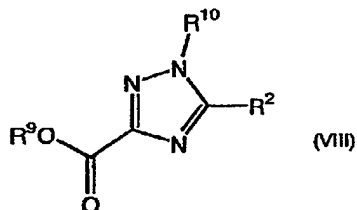


(式中、 R^2 は前記と同意義、 R^8 は式： $-R^3$ (式中、 R^3 は前記と同意義である)で示される基、式： $-C(OR^4)R^5-CH R^6R^7$ (式中、 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 は前記と同意義である)で示される基、又はヒドロキシメチルである)で示される化合物の製造法。

【請求項 11】 R^3 がトリチルであり、 R^4 と R^6 が一緒になってトリメチレンであり、 R^5 及び R^7 が水素である請求項 9 又は 10 記載の製造法。

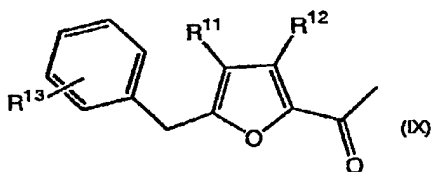
【請求項 12】 請求項 9 又は 10 記載の製造法により、式 (VII) :

【化 10】



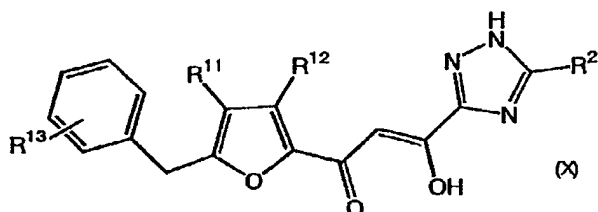
(式中、 R^2 は水素、置換されていてもよいアルキル、又は置換されていてもよいアリール、 R^9 は置換されていてもよいアルキル、式： $-R^3$ (式中、 R^3 はトリチル、置換されていてもよいスルファモイル、又は置換されていてもよいアルコキシメチルである) で示される基、式： $-C(OR^4)R^5-CH(R^6)R^7$ (式中、 R^4 は置換されていてもよいアルキル、 R^5 、 R^6 、及び R^7 はそれぞれ独立して水素又は置換されていてもよいアルキル、又は R^4 と R^6 が一緒になって置換されていてもよいアルキレンを表わす) で示される基、又はヒドロキシメチル、 R^{10} は式： $-R^3$ (式中、 R^3 は前記と同意義である) で示される基、式： $-C(OR^4)R^5-CH(R^6)R^7$ (式中、 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 は前記と同意義である) で示される基、又はヒドロキシメチルである) で示される化合物を得、次いで塩基の存在下、式 (IX) :

【化 11】



(式中、 R^{11} 、 R^{12} 、及び R^{13} はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルコキシ、又はハロゲンである) で示される化合物と反応させ、次いで R^{10} を脱保護することを特徴とする式 (X) :

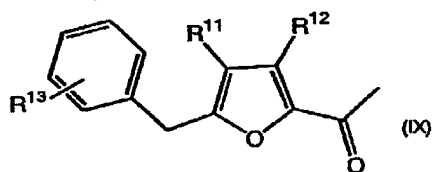
【化 12】



(式中、 R^2 、 R^{11} 、 R^{12} 、及び R^{13} は前記と同意義である)で示される化合物の製造法。

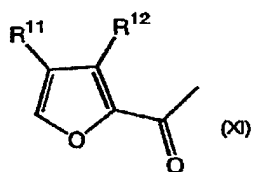
【請求項 13】 式 (IX) :

【化 13】



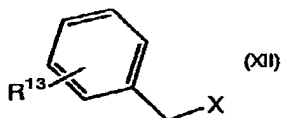
(式中、 R^{11} 、 R^{12} 、及び R^{13} はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルコキシ、又はハロゲンである)で示される化合物が、式 (XI) :

【化 14】



(式中、 R^{11} 及び R^{12} は前記と同意義である)で示される化合物に、式 (XII) :

【化 15】

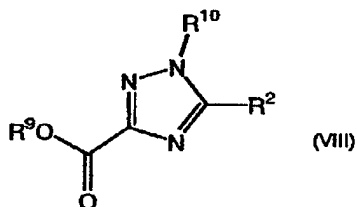


(式中、 R^{13} は前記と同意義、 X はハロゲンである)で示される化合物を、ルイス酸の存在下で反応させて得られたものである請求項 12 記載の製造法。

【請求項 14】 R^2 、 R^{11} 、及び R^{12} が水素であり、 R^{13} がハロゲンである請求項 12 又は 13 記載の製造法。

【請求項 15】 式 (VIII) :

【化 16】



(式中、 R^2 は水素又はアルキル、 R^9 はアルキル、式： $-R^3$ (式中、 R^3 はトリチル、置換されていてもよいスルファモイル、又はアルコキシメチルである)で示される基、式： $-C(OR^4)R^5-CHR^6R^7$ (式中、 R^4 はアルキル、 R^5 、 R^6 、及び R^7 はそれぞれ独立して水素又はアルキル、又は R^4 と R^6 が一緒になってアルキレンを表わす)で示される基、又はヒドロキシメチル、 R^{10} は式： $-R^3$ (式中、 R^3 は前記と同意義である)で示される基、式： $-C(OR^4)R^5-C(OR^4)R^6R^7$ (式中、 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 は前記と同意義である)で示される基、又はヒドロキシメチルである。但し、 R^2 が水素、 R^9 がメチル、かつ R^{10} がトリチルである場合、 R^2 が水素、 R^9 がメチル、かつ R^{10} がテトラヒドロピラン-2-イルである場合、及び R^2 が水素、 R^9 がエチル、かつ R^{10} がトリチルである場合を除く。)で示される化合物。

【請求項 16】 R^2 が水素であり、 R^9 がメチル又はエチルであり、 R^{10} がテトラヒドロピラン-2-イル、ヒドロキシメチル、メトキシメチル、エトキシ

メチル、N, N-ジメチルスルファモイル、(1-メトキシ-1-メチル) エチル、(1-エトキシ) エチル、(1-エトキシ-1-メチル) エチル、(1-n-プロポキシ) エチル、又は(1-n-ブトキシ) エチルである請求項15記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸エステル誘導体の製造法に関する。

【0002】

【従来技術】

1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸の製造法として、3-アミノ-1, 2, 4-トリアゾール-5-カルボン酸のアミノ基をジアゾ基に変換し、いったんジアゾニウム塩を単離し、次いで還元する方法が知られている。

還元法としては、①次亜リン酸ナトリウム(NaH_2PO_2)と濃塩酸(HCl)で15℃以下で還元する方法(Khim. Geterotsikl. Soedin., 1967, 180-183)及び②メタノール中で45～50℃に加温して還元する方法(Khim. Geterotsikl. Soedin., 1965, 624-626)が知られている。

一方、3-アミノ-1, 2, 4-トリアゾールの脱アミノ法として、ジアゾ化と還元を同時に行う方法が知られている。(J. Am. Chem. Soc. 76, 290, 1954)

1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸エステルの別の製造法として、アシルアミドラゾンを融点以上(150℃～200℃)に加熱して閉環し、1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸エステルを製造する方法が知られている(Collect. Czech. Chem. Commun., 49, 1984, 2492-2495, J. Heterocyclic Chem., 25, 651-654, 1998)。前者の文献には、多量の環化は、生成する水を除くために、吸引下で融点以上に加熱して行なわなければならない旨の記載がある。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸の製造法において、従来技術のよ

うにジアソニウム塩をいったん単離して次いで還元する方法は、ジアソニウム塩を多量に処理する必要が生じ爆発する危険性があり、工業的に行うには問題がある。

また、アシルアミドラソンの閉環によって1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸エステルを得る方法においても、融点以上に加熱することが必要であり、上記同様、工業的に行うには問題がある。

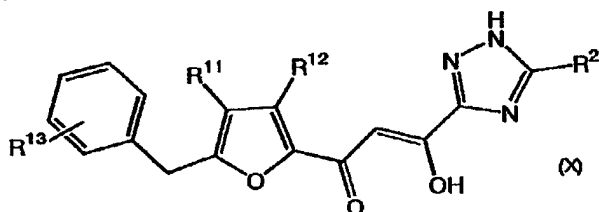
そこで、本発明は、工業的製造に適した1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸エステル誘導体の製造法を提供する。

【0004】

【課題を解決するための手段】

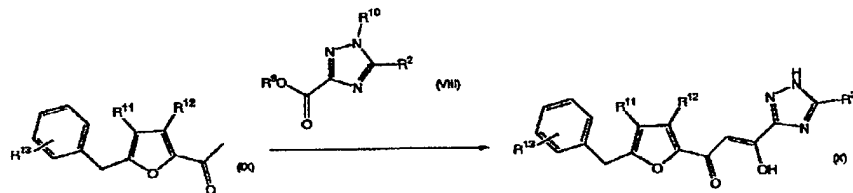
式 (X) :

【化17】



(式中、R²は水素、置換されていてもよいアルキル、又は置換されていてもよいアリール、R¹¹、R¹²、及びR¹³はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルコキシ、又はハロゲンである)で示される化合物は、HIVのインテグラーゼを阻害することにより、抗HIV活性を発揮する。式(X)で示される化合物は、以下の方法で合成することができる。

【化18】



(式中、 R^2 は水素、置換されていてもよいアルキル、又は置換されていてもよいアリール、 R^9 は置換されていてもよいアルキル、式： $-R^3$ (式中、 R^3 はトリチル、置換されていてもよいスルファモイル、又は置換されていてもよいアルコキシメチルである) で示される基、式： $-C(OR^4)R^5-CHR^6R^7$ (式中、 R^4 は置換されていてもよいアルキル、 R^5 、 R^6 、及び R^7 はそれぞれ独立して水素又は置換されていてもよいアルキル、又は R^4 と R^6 が一緒になって置換されていてもよいアルキレンを表わす) で示される基、又はヒドロキシメチル、 R^{10} は式： $-R^3$ (式中、 R^3 は前記と同意義である) で示される基、式： $-C(OR^4)R^5-CHR^6R^7$ (式中、 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 は前記と同意義である) で示される基、又はヒドロキシメチル、 R^{11} 、 R^{12} 、及び R^{13} はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルコキシ、又はハロゲンである)

従って、式(X)で示される化合物の原料である式(VIII)で示される化合物、すなわち、1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸エステル誘導体は、有用な化合物であり、工業的に製造する必要がある。

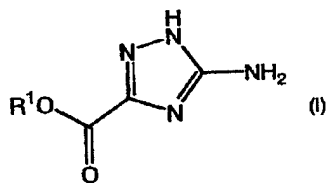
本発明者は、上記の問題を解決し、以下に示す工業的製造に適した1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸エステル誘導体の製造法を見出した。

【0005】

すなわち、本発明は、

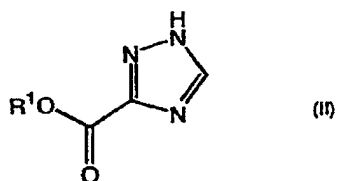
1) 亜硝酸アルカリ金属又は亜硝酸アルカリ土類金属の存在下、式(I)：

【化19】



(式中、 R^1 は水素又は置換されていてもよいアルキルである) で示される化合物を還元剤と反応させることを特徴とする式(II)：

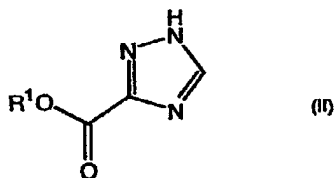
【化 20】



(式中、 R^1 は前記と同意義である)で示される化合物の製造法、

- 2) 亜硝酸アルカリ金属の存在下、還元剤として次亜リン酸を使用する上記 1) 記載の製造法、
- 3) 少量のアルコールを添加して行う上記 1) 又は 2) 記載の製造法、
- 4) R^1 が水素である上記 1) ~ 3) のいずれかに記載の製造法、
- 5) 上記 4) 記載の方法により、1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸を得、次いでエステル化することを特徴とする式 (I I) :

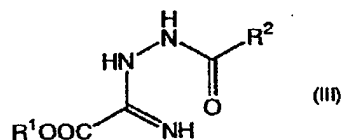
【化 21】



(式中、 R^1 は置換されていてもよいアルキルである)で示される化合物の製造法、

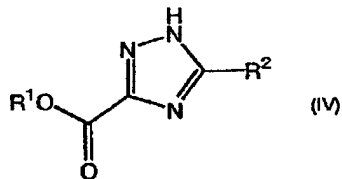
- 6) 式 (I I I) :

【化 22】



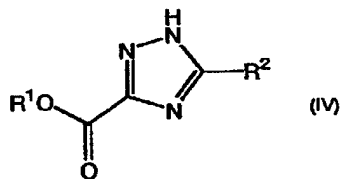
(式中、 R^1 は水素又は置換されていてもよいアルキル、 R^2 は水素、置換されていてもよいアルキル、又は置換されていてもよいアリールである)で示される化合物を、トリアルキルオルソエステル存在下、又は酸触媒存在下で閉環させることを特徴とする式 (I V) :

【化 2 3】



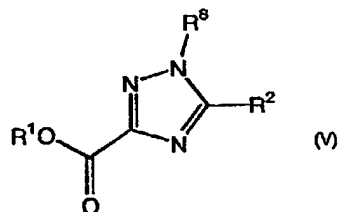
- (式中、 R^1 及び R^2 は前記と同意義である)で示される化合物の製造法、
- 7) R^1 が置換されていてもよいアルキルである上記 6) 記載の製造法、
- 8) R^1 が置換されていてもよいアルキルであり、 R^2 が水素である上記 6) 記載の製造法、
- 9) 上記 1) ~ 3)、5) ~ 8) のいずれかに記載の方法により、式 (IV)
- :

【化 2 4】



(式中、 R^1 は置換されていてもよいアルキル、 R^2 は水素、置換されていてもよいアルキル、又は置換されていてもよいアリールである)で示される化合物を得、次いで式： R^3X (式中、 R^3 はトリチル、置換されていてもよいスルファモイル、又は置換されていてもよいアルコキシメチル、 X はハロゲンである)で示される化合物、式： $(R^4O)R^5C=CR^6R^7$ (式中、 R^4 は置換されていてもよいアルキル、 R^5 、 R^6 、及び R^7 はそれぞれ独立して水素又は置換されていてもよいアルキル、又は R^4 と R^6 が一緒になって置換されていてもよいアルキレンを表わす)で示される化合物、又はホルムアルデヒドを反応させることを特徴とする式 (V) :

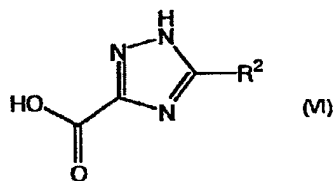
【化 25】



(式中、 R^1 及び R^2 は前記と同意義、 R^8 は式： $-R^3$ (式中、 R^3 は前記と同意義である) で示される基、式： $-C(OR^4)R^5-CH(R^6)R^7$ (式中、 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 は前記と同意義である) で示される基、又はヒドロキシメチルである) で示される化合物の製造法、

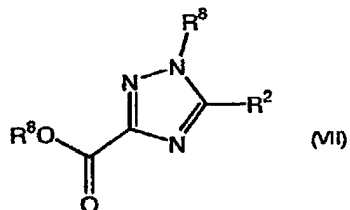
10) 上記4)又は6)記載の方法により、式(VI)：

【化 26】



(式中、 R^2 は水素、置換されていてもよいアルキル、又は置換されていてもよいアリールである) で示される化合物を得、次いで式： R^3X (式中、 R^3 はトリチル、置換されていてもよいスルファモイル、又は置換されていてもよいアルコキシメチル、 X はハロゲンである) で示される化合物、式： $(R^4O)R^5C=C(R^6)R^7$ (式中、 R^4 は置換されていてもよいアルキル、 R^5 、 R^6 、及び R^7 はそれぞれ独立して水素又は置換されていてもよいアルキル、又は R^4 と R^6 が一緒になって置換されていてもよいアルキレンを表わす) で示される化合物、又はホルムアルデヒドを反応させることを特徴とする式(VII)：

【化 27】

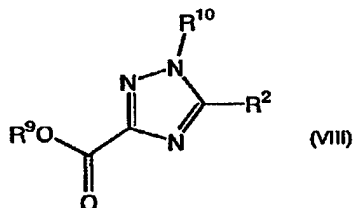


(式中、 R^2 は前記と同意義、 R^8 は式： $-R^3$ (式中、 R^3 は前記と同意義である) で示される基、式： $-C(OR^4)R^5-CHR^6R^7$ (式中、 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 は前記と同意義である) で示される基、又はヒドロキシメチルである) で示される化合物の製造法、

11) R^3 がトリチルであり、 R^4 と R^6 が一緒になってトリメチレンであり、 R^5 及び R^7 が水素である上記9) 又は10) 記載の製造法、

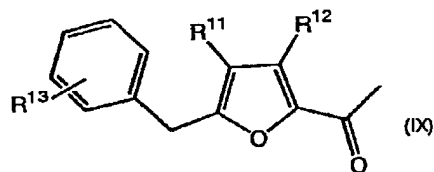
12) 上記9) 又は10) 記載の製造法により、式(VIII)：

【化 28】



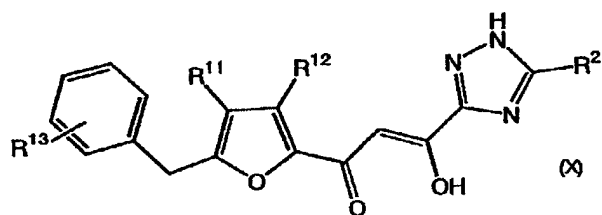
(式中、 R^2 は水素、置換されていてもよいアルキル、又は置換されていてもよいアリール、 R^9 は置換されていてもよいアルキル、式： $-R^3$ (式中、 R^3 はトリチル、置換されていてもよいスルファモイル、又は置換されていてもよいアルコキシメチルである) で示される基、式： $-C(OR^4)R^5-CHR^6R^7$ (式中、 R^4 はアルキル、 R^5 、 R^6 、及び R^7 はそれぞれ独立して水素又は置換されていてもよいアルキル、又は R^4 と R^6 が一緒になってアルキレンを表わす) で示される基、又はヒドロキシメチル、 R^{10} は式： $-R^3$ (式中、 R^3 は前記と同意義である) で示される基、式： $-C(OR^4)R^5-CHR^6R^7$ (式中、 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 は前記と同意義である) で示される基、又はヒドロキシメチルである) で示される化合物を得、次いで塩基の存在下、式(IX)：

【化 29】



(式中、 R^{11} 、 R^{12} 、及び R^{13} はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルコキシ、又はハロゲンである)で示される化合物と反応させ、次いで R^{10} を脱保護することを特徴とする式(X)：

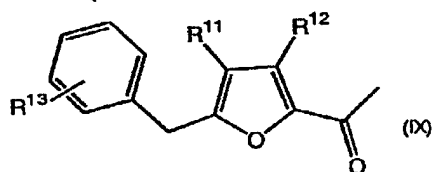
【化 30】



(式中、 R^2 、 R^{11} 、 R^{12} 、及び R^{13} は前記と同意義である)で示される化合物の製造法、

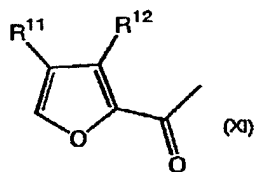
13) 式 (IX)：

【化 31】



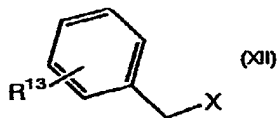
(式中、 R^{11} 、 R^{12} 、及び R^{13} はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルコキシ、又はハロゲンである)で示される化合物が、式(XI)：

【化 3 2】



(式中、 R^{11} 及び R^{12} は前記と同意義である) で示される化合物に、式 (X I I) :

【化 3 3】

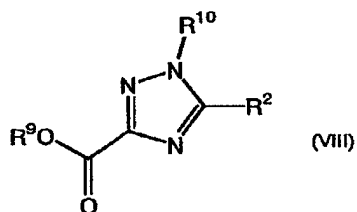


(式中、 R^{13} は前記と同意義、X はハロゲンである) で示される化合物を、ルイス酸の存在下で反応させて得られたものである上記 1 2) 記載の製造法、

1 4) R^2 、 R^{11} 、及び R^{12} が水素であり、 R^{13} がハロゲンである上記 1 2) 又は 1 3) 記載の製造法、

1 5) 式 (V I I I) :

【化 3 4】



(式中、 R^2 は水素又はアルキル、 R^9 はアルキル、式 : $-R^3$ (式中、 R^3 はトリチル、置換されていてもよいスルファモイル、又はアルコキシメチルである) で示される基、式 : $-C(OR^4)R^5-CH(R^6)R^7$ (式中、 R^4 はアルキル、 R^5 、 R^6 、及び R^7 はそれぞれ独立して水素又はアルキル、又は R^4 と R^6 が一緒になってアルキレンを表わす) で示される基、又はヒドロキシメチル、 R^{10} は式 : $-R^3$ (式中、 R^3 は前記と同意義である) で示される基、式 : $-C(OR^4)R^5-C$

HR^6R^7 (式中、 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 は前記と同意義である)で示される基、又はヒドロキシメチルである。但し、 R^2 が水素、 R^9 がメチル、かつ R^{10} がトリチルである場合、 R^2 が水素、 R^9 がメチル、かつ R^{10} がテトラヒドロピラン-2-イルである場合、及び R^2 が水素、 R^9 がエチル、かつ R^{10} がトリチルである場合を除く。)で示される化合物、

16) R^2 が水素であり、 R^9 がメチル又はエチルであり、 R^{10} がテトラヒドロピラン-2-イル、ヒドロキシメチル、メトキシメチル、エトキシメチル、N、N-ジメチルスルファモイル、(1-メトキシ-1-メチル)エチル、(1-エトキシ)エチル、(1-エトキシ-1-メチル)エチル、(1-n-プロポキシ)エチル、又は(1-n-ブトキシ)エチルである上記15)記載の化合物、に関する。

【0006】

アルキルとは、炭素数1~6の直鎖状又は分枝状のアルキルを意味し、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、t-ペンチル、n-ヘキシル、イソヘキシル等が挙げられる。特にメチル、エチルが好ましい。

アリールとは、炭素数6~14の芳香族炭素環を意味し、例えば、フェニル、ナフチル、アンスリル、フェナントリル等が挙げられる。特にフェニルが好ましい。

アルコキシとは、炭素数1~6の直鎖状又は分枝状のアルコキシを意味し、例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、t-ブトキシ、n-ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、t-ペンチルオキシ、n-ヘキシルオキシ、イソヘキシルオキシ等が挙げられる。特に、メトキシ、エトキシが好ましい。

アルキレンとは、炭素数2~6の直鎖状又は分枝状のアルキレンを意味し、例えば、エチレン、プロピレン、トリメチレン、エチルエチレン、テトラメチレン等が挙げられる。特に、トリメチレンが好ましい。

アルコキシメチルとは、上記アルコキシが置換したメチルを意味し、例えば、

メトキシメチル、エトキシメチル、*n*-プロポキシメチル、イソプロポキシメチル、*n*-ブトキシメチル、イソブトキシメチル、*sec*-ブトキシメチル、*tert*-ブトキシメチル、*n*-ペンチルオキシメチル、イソペンチルオキシメチル、ネオペンチルオキシメチル、*tert*-ペンチルオキシメチル、*n*-ヘキシルオキシメチル、イソヘキシルオキシメチル等が挙げられる。特に、メトキシメチル、エトキシメチルが好ましい。

ハロゲンとは、フッ素、塩素、臭素、よう素を意味する。Xにおけるハロゲンとしては、塩素、臭素が好ましい。R¹³におけるハロゲンとしては、フッ素、特にパラ位に置換したフッ素が好ましい。

トリチルは式： $-CPh_3$ で示される基（式中、Phはフェニルである）を意味する。

置換されていてもよいスルファモイルは、非置換スルファモイル及びモノアルキル置換またはジアルキル置換スルファモイルを意味し、例えば、スルファモイル、*N*-メチルスルファモイル、*N*，*N*-ジメチルスルファモイル、*N*-エチルスルファモイル、*N*，*N*-ジエチルスルファモイル等が挙げられる。

置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルコキシメチル、及び置換されていてもよいアルキレンにおける置換基は、アリール（例えば、フェニル等）、シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル等）、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、ハロゲン化アルキル（例えば、トリフルオロメチル等）等が挙げられる。

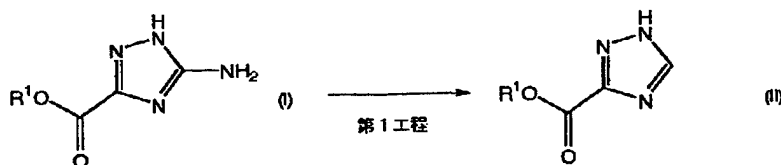
置換されていてもよいアリールにおける置換基は、アルキル（例えば、メチル、エチル等）、アルケニル（例えば、ビニル、アリル等）、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ等）、ハロゲン化アルキル（例えば、トリフルオロメチル等）、ニトロ、スルファモイル、アミノ、アルキル置換アミノ（例えば、メチルアミノ、ジメチルアミノ等）、カルボキシ、アルコキシカルボニル（例えば、メトキシカルボニル等）、シアノ等が挙げられる。

【0007】

【発明の実施の形態】

第1工程

【化 35】



(式中、 R^1 は水素又は置換されていてもよいアルキルである)

本工程は、式 (I) で示される化合物の脱アミノ化反応であり、ジアゾニウム塩を単離せずに直接脱アミノ化することによって、式 (II) で示される化合物を製造する工程である。

本工程で使用する亜硝酸アルカリ金属としては、亜硝酸ナトリウム、亜硝酸カリウム、亜硝酸リチウム等が挙げられ、特に亜硝酸ナトリウムが好ましい。

また、亜硝酸アルカリ金属の代わりに亜硝酸アルカリ土類金属を使用することもできる。亜硝酸アルカリ土類金属としては、亜硝酸カルシウム等が挙げられる。

還元剤としては、次亜リン酸 (H_3PO_2)、亜リン酸 (H_3PO_3)、 $Ca(H_2PO_2)_2$ 、 $NaBH(OAc)_3$ 、 $PhSH$ 、 H_2CO 等が挙げられ、特に次亜リン酸 (H_3PO_2) が好ましい。

具体的には、式 (I) で示される化合物に、還元剤 (例えば、次亜リン酸) の水溶液を加え、 $30 \sim 60^\circ C$ (好ましくは、 $40^\circ C \sim 50^\circ C$) に加温する。この懸濁液に、攪拌しながら亜硝酸アルカリ金属又は亜硝酸アルカリ土類金属の水溶液を加え、 $30^\circ C \sim 60^\circ C$ (好ましくは、 $50^\circ C$ 以下) で約 $10 \sim 60$ 分 (好ましくは、約 30 分) かけて滴下する。滴下後、同温度で $10 \sim 60$ 分 (好ましくは、約 30 分) 攪拌し、次いで $0^\circ C \sim 20^\circ C$ (好ましくは、約 $5^\circ C$) に冷却し $10 \sim 60$ 分 (好ましくは、約 30 分) 攪拌する。得られた懸濁液をろ過し、目的物である式 (II) で示される化合物を得ることができる。

本工程は、希塩酸 (例えば、 6% 塩酸等) 等を添加してもよい。

また、本工程において、少量 (全使用溶媒量の $1 \sim 10$ (V/V) %、好ましくは、 $2 \sim 3$ (V/V) %、又は、化合物 (I) に対して約 0.2 モル当量) のアルコールを加えるのが好ましい。本工程では、亜硝酸アルカリ金属の水溶液の滴下と同時に約 10 分間ぐらいガスが発生する。ガスの発生量は、滴下速度によ

リコントロールが可能であるが、アルコールを添加することで、激しい発泡現象を回避することができる。

アルコールはアルキルアルコールを意味し、例えば、イソプロピルアルコール、イソブタノール、メタノール、エタノール、*n*-プロピルアルコール、*n*-ブタノール等が挙げられ、特にイソプロピルアルコール又はイソブタノールが好ましい。

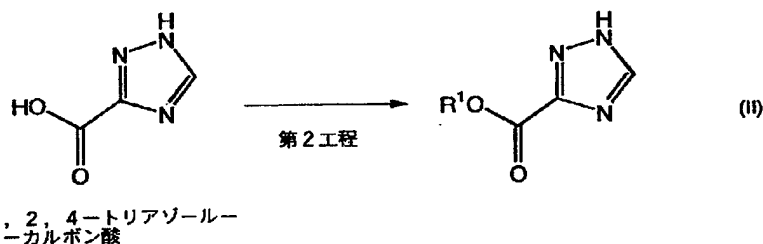
式(I)で示される化合物は、3-アミノ-1, 2, 4-トリアゾール-5-カルボン酸及びそのアルキルエステル誘導体(例えば、3-アミノ-1, 2, 4-トリアゾール-5-カルボン酸 メチルエステル、3-アミノ-1, 2, 4-トリアゾール-5-カルボン酸 エチルエステル等)が挙げられるが、好ましくは R^1 が水素である化合物、すなわち、3-アミノ-1, 2, 4-トリアゾール-5-カルボン酸が好ましい。

なお、式(I)で示される化合物として3-アミノ-1, 2, 4-トリアゾール-5-カルボン酸のアルキルエステル誘導体を使用する場合は、エステル部分がカルボン酸とならないように、適切に温度をコントロールする必要がある。

【0008】

第2工程

【化36】



(式中、 R^1 は置換されていてもよいアルキルである)

本工程は、第1工程(R^1 が水素の場合)で得られた1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸のエステル化を行って、式(II)で示される化合物を製造する工程である。

カルボン酸のエステル化としては、通常良く知られる方法、すなわち酸触媒下でアルコールを反応させればよい。

具体的には、1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸のアルコール溶液（例えば、メタノール、エタノール、n-プロパノール、n-ブタノール、ベンジルアルコール等）に、冷却下で攪拌しながら、チオニルハライド（例えば、チオニルクロライド、チオニルブロマイド等）を滴下し、滴下後60℃～90℃（好ましくは、約70℃）で1～10時間（好ましくは、約4時間）攪拌する。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残渣をろ過し、適当な有機溶媒（例えば、エーテル、酢酸エチル、n-ヘキサン等）で洗浄し、目的物である式（I I）で示される化合物を得ることができる。

また、カルボン酸とアルコールの縮合に際しては、DCC、EDC等の縮合剤を使用してもよい。

他のエステル化の方法としては、ハロゲン化アルキル（よう化メタン、エチルブロマイド等）を塩基存在下で反応させる方法、ジアゾメタンやトリメチルシリルジアゾメタンを反応させる方法、アルケン（例えば、イソブチレン等）を反応させる方法等が挙げられる。

【0009】

第3工程

【化37】



（式中、 R^1 は水素又は置換されていてもよいアルキル、 R^2 は水素、置換されていてもよいアルキル、又は置換されていてもよいアリールである）

式（I I I）で示される化合物を閉環して、式（I V）で示される化合物を製造する工程である。本工程は従来高温（式（I I I）で示される化合物の融点以上）で行う必要があったが、以下に説明する本発明の製造法により、それよりも低い温度、すなわち工場等での製造においても容易である温度で本工程を行うことができる。

本工程には、2つの方法がある。順に具体的に説明する。

① トリアルキルオルソエステル存在下で行う方法

式 (I I I) で示される化合物に、トリアルキルオルソエステル (例えば、オルトギ酸トリエチル、オルトギ酸トリメチル、オルト酢酸トリエチル、オルト酢酸トリメチル、オルト安息香酸トリエチル、オルト安息香酸トリメチル、オルトプロピオン酸トリエチル、オルトプロピオン酸トリメチル等) 及び有機溶媒 (例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等) を加え、 $100^{\circ}\text{C} \sim 130^{\circ}\text{C}$ (好ましくは、 $110^{\circ}\text{C} \sim 120^{\circ}\text{C}$) で $1 \sim 10$ 時間 (好ましくは、約 2.5 時間) 反応させる。その後、副生するアルコール (トリアルキルオルソエステルに由来するアルコール) を常圧下で留去する。蒸留物を $0^{\circ}\text{C} \sim 20^{\circ}\text{C}$ (好ましくは、 10°C 以下) に冷却し、 $0.5 \sim 10$ 時間 (好ましくは、約 1 時間) 放置し、析出した結晶をろ過し、目的物である式 (I V) で示される化合物を得ることができる。

② 酸触媒存在下で行う方法

式 (I I I) で示される化合物に、触媒量 (式 (I I I) で示される化合物に対して 0.01 モル当量 ~ 0.5 当量、好ましくは、約 0.1 モル当量) の酸 (例えば、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸・一水和物、塩酸、硫酸、硝酸、ポリリン酸等) 及び有機溶媒 (例えば、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン等) を加え、 $100^{\circ}\text{C} \sim 130^{\circ}\text{C}$ (好ましくは、 $110^{\circ}\text{C} \sim 120^{\circ}\text{C}$) で $1 \sim 10$ 時間 (好ましくは、約 3 時間) 反応させる。反応液を $0^{\circ}\text{C} \sim 20^{\circ}\text{C}$ (好ましくは、 10°C 以下) に冷却し、有機溶媒 (例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等) を加え、冷却下で $0.5 \sim 10$ 時間 (好ましくは、約 1.5 時間) 攪拌する。析出した結晶をろ過し、目的物である式 (I V) で示される化合物を得ることができる。

式 (I I I) で示される化合物は、チオホルムイミデートとアシルヒドラジンから製造することができる (Collect. Czech. Chem. Commun., 49, 1984, 2492-2495, J. Heterocyclic Chem., 25, 651-654, 1998)。その他、ホルムイミデートとアシルヒドラジンの反応によっても製造することができる。

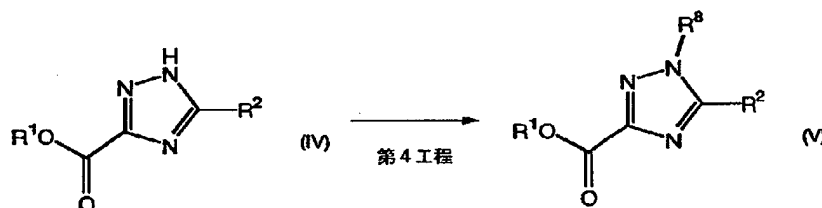
式 (I I I) で示される化合物としては、エチル β ホルミルオキザリルアミドラゾン (R^1 がエチル、 R^2 が水素)、メチル β ホルミルオキザリルアミドラゾン (R^1 がメチル、 R^2 が水素)、エチル β アセチルオキザリルアミドラゾン

(R^1 がエチル、 R^2 がメチル)、メチル β アセチルオキザリルアミドラゾン (R^1 がメチル、 R^2 がメチル)、エチル β プロピオニルオキザリルアミドラゾン (R^1 がエチル、 R^2 がエチル)、メチル β プロピオニルオキザリルアミドラゾン (R^1 がメチル、 R^2 がエチル)、 β ホルミルオキザリルアミドラゾン (R^1 及び R^2 が水素)、 β アセチルオキザリルアミドラゾン (R^1 が水素、 R^2 がメチル)、 β プロピオニルオキザリルアミドラゾン (R^1 が水素、 R^2 がエチル) 等が挙げられる。 R^1 がアルキルである化合物が好ましく、特に、エチル β ホルミルオキザリルアミドラゾン (R^1 がエチル、 R^2 が水素)、メチル β ホルミルオキザリルアミドラゾン (R^1 がメチル、 R^2 が水素) が好ましい。

【0010】

第4工程

【化38】



(式中、 R^1 は置換されていてもよいアルキル、 R^2 は水素、置換されていてもよいアルキル、又は置換されていてもよいアリール、 R^8 は式： $-\text{R}^3$ (式中、 R^3 はトリチル、置換されていてもよいスルファモイル、又は置換されていてもよいアルコキシメチルである) で示される基、式： $-\text{C}(\text{OR}^4)\text{R}^5-\text{CHR}^6\text{R}^7$ (式中、 R^4 は置換されていてもよいアルキル、 R^5 、 R^6 、及び R^7 はそれぞれ独立して水素又は置換されていてもよいアルキル、又は R^4 と R^6 が一緒になって置換されていてもよいアルキレンを表わす) で示される基、又はヒドロキシメチルである)

本工程は、式 (IV) で示される化合物に、保護基 (R^8) を入れ、式 (V) で示される化合物を製造する工程である。

具体的には、式 (IV) で示される化合物に有機溶媒 (例えば、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド等) を加え、所望により式 (IV) で示される化

化合物に対して1モル当量以上（好ましくは、約1.1モル当量）の塩基（例えば、水素化ナトリウム、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等）の存在下で、式： R^3X （ R^3 はトリチル、置換されていてもよいスルファモイル、又は置換されていてもよいアルコキシメチル、Xはハロゲンである）で示される化合物を式（IV）で示される化合物に対して1モル当量以上（好ましくは、約1.25モル当量）加え、又は式（IV）で示される化合物に対して0.01モル当量～0.5当量（好ましくは、約0.03モル当量）の酸（例えば、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸・一水和物、塩酸、硫酸、硝酸等）の存在下で式： $(R^4O)R^5C=CR^6R^7$ （式中、 R^4 は置換されていてもよいアルキル、 R^5 、 R^6 、及び R^7 はそれぞれ独立して水素又は置換されていてもよいアルキル、又は R^4 と R^6 が一緒になって置換されていてもよいアルキレンを表わす）で示される化合物を式（IV）で示される化合物に対して1モル当量以上（好ましくは、約1.25モル当量）加える。反応液を、室温又は所望により加温下、0.5～10時間（好ましくは、約2時間）攪拌し、抽出、洗浄、減圧留去、乾燥、ろ過等の操作の後に、目的物である式（IV）で示される化合物を得ることができる。

式： R^3X で示される化合物としては、トリチルクロライド、トリチルブロマイド、メトキシメチルクロライド、メトキシメチルブロマイド、エトキシメチルクロライド、エトキシメチルブロマイド、スルファモイルクロライド、N,N-ジメチルスルファモイルクロライド、スルファモイルブロマイド、N,N-ジメチルスルファモイルブロマイド等が挙げられる。

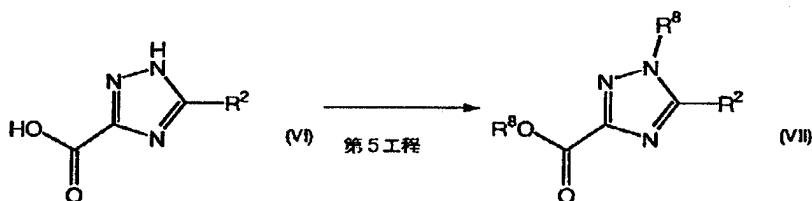
式： $(R^4O)R^5C=CR^6R^7$ で示される化合物としては、3,4-ジヒドロ-2H-ピラン（ R^4 と R^6 が一緒になってトリメチレン、 R^5 及び R^7 は水素）、2-メトキシプロペン（ R^4 及び R^5 がメチル、 R^6 及び R^7 が水素）、2-エトキシプロペン（ R^4 がエチル、 R^5 がメチル、 R^6 及び R^7 が水素）、1-メトキシエチレン（ R^4 がメチル、 R^5 、 R^6 、及び R^7 が水素）、1-エトキシエチレン（ R^4 がエチル、 R^5 、 R^6 、及び R^7 が水素）、1-n-プロポキシエチレン（ R^4 がn-プロピル、 R^5 、 R^6 、及び R^7 が水素）、1-n-ブトキシエチレン（ R^4 がn-ブチル、 R^5 、 R^6 、及び R^7 が水素）等が挙げられる。

また、上記以外の方法として、式 (I V) で示される化合物に、ホルムアルデヒドを反応させて、保護基としてヒドロキシメチルを入れることもできる。これは、A.R.Katritzky and K.Akutagawa, J. Org. Chem., 54, 2929 (1989)に記載の方法に準じて行えばよい。

【0011】

第5工程

【化39】



(式中、R²は水素、置換されていてもよいアルキル、又は置換されていてもよいアリール、R⁸は式：-R³ (式中、R³はトリチル、置換されていてもよいスルファモイル、又は置換されていてもよいアルコキシメチルである) で示される基、式：-C(OR⁴)R⁵-CHR⁶R⁷ (式中、R⁴は置換されていてもよいアルキル、R⁵、R⁶、及びR⁷はそれぞれ独立して水素又は置換されていてもよいアルキル、又はR⁴とR⁶が一緒になって置換されていてもよいアルキレンを表わす) で示される基、又はヒドロキシである)

式 (V I) で示される化合物に、保護基 (R⁸) を2箇所入れ、式 (V I I) で示される化合物を製造する工程である。1種類の保護基を一度に2箇所入れることは、工程数が少なくなるため、工業的製法としては効率的であり、有用である。

本工程は、塩基及び式：R³Xで示される化合物、酸及び式：(R⁴O)R⁵C=CR⁶R⁷で示される化合物、又はホルムアルデヒドの量を第4工程の倍にする以外は、上記の第4工程と同様である。

【0012】

第6工程

100



55

2

2

イル) - 1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸 エチルエステル、1-ヒドロキシメチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸 エチルエステル、1-メトキシメチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸 エチルエステル、1-[(1-メトキシ-1-メチル) エチル] - 1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸 エチルエステル、1-[(1-エトキシ) エチル] - 1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸 エチルエステル、1-[(1-エトキシ-1-メチル) エチル] - 1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸 エチルエステル、1-[(1-n-プロポキシ) エチル] - 1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸 エチルエステル、1-[(1-n-ブトキシ) エチル] - 1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸 エチルエステル、1-トリチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸 メチルエステル、1-(テトラヒドロピラン-2-イル) - 1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸 メチルエステル、1-ヒドロキシメチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸 メチルエステル、1-メトキシメチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸 メチルエステル、1-[(1-メトキシ-1-メチル) エチル] - 1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸 メチルエステル、1-[(1-エトキシ) エチル] - 1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸 メチルエステル、1-[(1-エトキシ-1-メチル) エチル] - 1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸 メチルエステル、1-[(1-n-プロポキシ) エチル] - 1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸 メチルエステル、1-[(1-n-ブトキシ) エチル] - 1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸 メチルエステル等が挙げられる。

式(IX)で示される化合物としては、2-アセチル-5-ベンジルフラン、2-アセチル-5-(4-メチルベンジル)フラン、2-アセチル-5-(4-メトキシベンジル)フラン、2-アセチル-5-(4-フルオロベンジル)フラン、2-アセチル-5-(4-クロロベンジル)フラン、2-アセチル-5-(3-メチルベンジル)フラン、2-アセチル-5-(3-メトキシベンジル)フラン、2-アセチル-5-(3-フルオロベンジル)フラン、2-アセチル-5-(3-クロロベンジル)フラン等が挙げられる。特に、2-アセチル-5-

4-フルオロベンジル) フランが好ましい。

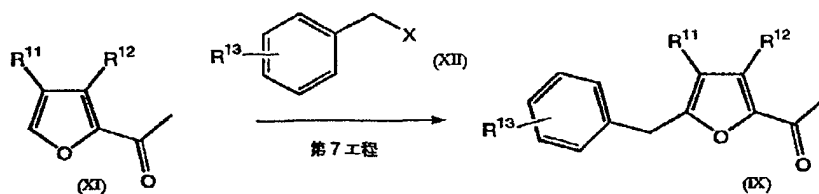
具体的には、式 (IX) で示される化合物を有機溶媒 (例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル等) に溶解し、式 (IX) で示される化合物に対して 1.0~3.0 モル当量 (好ましくは、約 2 モル当量) の上記の塩基を -80°C ~ -10°C (好ましくは、 -30°C ~ -25°C) で加え、同温で 1~10 時間 (好ましくは、約 1.5 時間) 攪拌する。次に、式 (VIII) で示される化合物の有機溶媒 (例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル等) の溶液を、 -80°C ~ -5°C (好ましくは、 -32°C ~ -7°C) で加え、室温 (約 25°C) に戻し、1~10 時間 (約 2 時間) 攪拌する。その後、過剰の塩基を中和すべく、酸 (例えば、希塩酸) に反応液を注ぎ、有機溶媒 (例えば、塩化メチレン、クロロホルム、酢酸エチル等) で抽出し、水洗後、減圧下で濃縮し、残渣をろ取し、結晶を得る。

次に、保護基 (トリアゾール上の R^{10}) を除去するために、結晶を有機溶媒 (エタノール、ジオキサン等) に懸濁し、式 (IX) で示される化合物に対して 0.5~4.0 モル当量 (好ましくは、1.0~3.0 モル当量) の酸 (例えば、塩酸、硫酸、硝酸等) 又は塩基 (例えば、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等) を加え、 0°C ~ 100°C (好ましくは、 20°C ~ 70°C) で 1~10 時間 (例えば、約 1 時間) 攪拌する。塩基を使用している場合は、反応液を冷却後、析出した結晶をろ取し、目的物である式 (X) で示される化合物を得ることができる。酸を使用している場合は、反応液を冷却後、酸を中和し、酸の塩となっている式 (X) で示される化合物を結晶として析出させるために、式 (IX) で示される化合物に対して 1.0~4.0 モル当量 (好ましくは、約 3.0 モル当量) の塩基 (例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等) を加え、析出した結晶をろ取し、目的物である式 (X) で示される化合物を得ることができる。

【0013】

第7工程

【化 4 1】



(式中、 R^{11} 、 R^{12} 、及び R^{13} はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルコキシ、又はハロゲンである)

式 (X I) で示される化合物に、式 (X I I) で示される化合物を、ルイス酸の存在下で、式 (I X) で示される化合物を製造する工程である。

式 (X I) で示される化合物としては、2-アセチルフラン、2-アセチル-3-メチルフラン、2-アセチル-4-メチルフラン、2-アセチル-3, 4-ジメチルフラン、2-アセチル-3-メトキシフラン、2-アセチル-4-メトキシフラン、2-アセチル-3, 4-ジメトキシフラン、2-アセチル-3-クロロフラン、2-アセチル-4-クロロフラン、2-アセチル-3, 4-ジクロロフラン、2-プロピオニルフラン、3-メチル-2-プロピオニルフラン、4-メチル-2-プロピオニルフラン、3, 4-ジメチル-2-プロピオニルフラン、3-メトキシ-2-プロピオニルフラン、4-メトキシ-2-プロピオニルフラン、3, 4-ジメトキシ-2-プロピオニルフラン、3-クロロ-2-プロピオニルフラン、4-クロロ-2-プロピオニルフラン、3, 4-ジクロロ-2-プロピオニルフラン、メチル 2-フロイックアセテート、エチル 2-フロイックアセテート等が挙げられる。特に、2-アセチルフランが好ましい。

式 (X I I) で示される化合物としては、ベンジルクロリド、ベンジルブロミド、4-メチルベンジルクロリド、4-メチルベンジルブロミド、4-メトキシベンジルクロリド、4-メトキシベンジルブロミド、4-フロオロベンジルクロリド、4-フロオロベンジルブロミド、4-クロロベンジルクロリド、4-クロロベンジルブロミド、3-メチルベンジルクロリド、3-メチルベンジルブロミド、3-メトキシベンジルクロリド、3-メトキシベンジルブロミド、3-フロオロベンジルクロリド、3-フロオロベンジルブロミド、3-クロロベンジルク

ロリド、3-クロロベンジルブロミド等が挙げられる。特に、4-フルオロベンジルクロリド、4-フルオロベンジルブロミドが好ましい。

ルイス酸としては、塩化亜鉛 ($ZnCl_2$)、塩化第二スズ ($SnCl_4$)、塩化鉄(III) ($FeCl_3$)、塩化アルミニウム ($AlCl_3$)、 $BF_3 \cdot ether$ などが挙げられる。特に、塩化亜鉛及び塩化第二スズが好ましい。

反応溶媒は、用いなくてもいいが、用いる場合は、水、二硫化炭素、塩化メチレン、ジクロロエタン、クロロホルムなどが好ましい。特に、水、塩化メチレンが好ましい。反応溶媒として塩化メチレンを用いた場合、反応生成物である式 (IX) で示される化合物はルイス酸との塩を形成し、その塩が反応溶媒中に結晶として析出するので、ろ取して、水に再溶解し、有機溶媒で抽出することにより、高純度の式 (IX) で示される化合物を製造することができる。

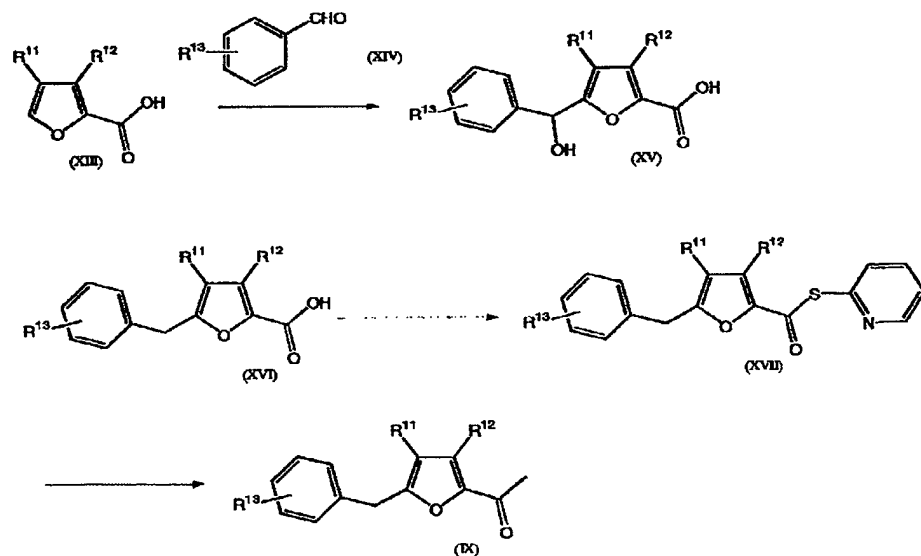
反応温度は、 $-50 \sim 150^\circ C$ 、好ましくは、 $0 \sim 100^\circ C$ である。

反応時間は、1~48時間、好ましくは、1~24時間である。

【0013】

式 (IX) で示される化合物は、上記第7工程以外にも、以下の方法で製造することができる。

【化42】



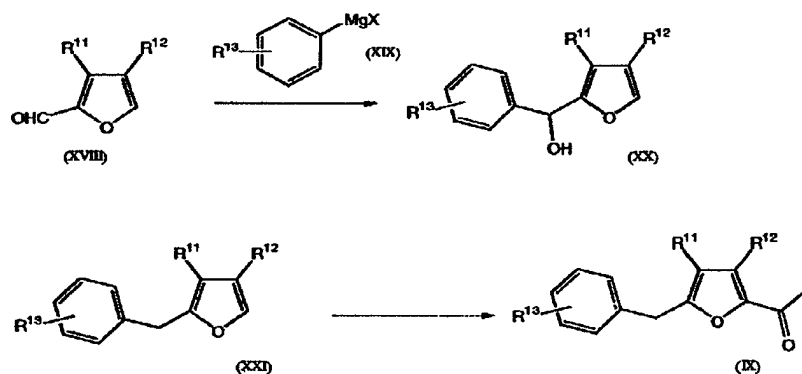
(式中、 R^{11} 、 R^{12} 、及び R^{13} はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよい

アルキル、置換されていてもよいアルコキシ、又はハロゲンである)

上記工程は、式 (XIII) で示される化合物を出発原料として、式 (XIV) で示される化合物とカップリングし、次に脱ヒドロキシ反応を行った後、式 (XVI) で示される化合物を式 (XVII) で示される化合物とし、メチルマグネシウムブロミド等を反応させ、式 (IX) で示される化合物を製造する工程である。

【0014】

【化43】



(式中、 R^{11} 、 R^{12} 、及び R^{13} はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルコキシ、又はハロゲン、 X はハロゲンである)

上記工程は、式 (XVIII) で示される化合物を出発原料として、式 (XX) で示される化合物を反応させ、次に脱ヒドロキシ反応を行った後、フリーデルクラフツ反応を行い、式 (IX) で示される化合物を製造する工程である。

【0015】

【実施例】

【化44】



[実施例-1] 1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸(2)

3-アミノ-1,2,4-トリアゾール-5-カルボン酸(1) 2.74g(20mmol)に、6%希塩酸(12g)、13.5%次亜リン酸水溶液(12.7g)、およびイソプロピルアルコール0.2mlを加え42℃に加温した。この懸濁液に、攪拌しながら亜硝酸ナトリウム1.52g(22mmol)の水溶液(5.2ml)を42~50℃で約25分間かけて滴下した。滴下後、同温度でさらに30分間攪拌反応した。ついで反応液を約5℃に冷却し30分間攪拌した。得られる懸濁液を濾過し、氷冷水15mlで洗浄した。得られた結晶を減圧下、加熱(40℃)乾燥し2.02gの1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸(2)を得た(収率89.4%)。

融点146~149℃

^1H NMR(d_6 -DMSO) δ 8.53(s, 3H)

【0016】

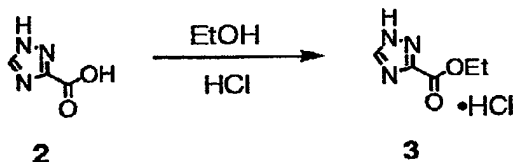
[実施例-2] 1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸(2)

3-アミノ-1,2,4-トリアゾール-5-カルボン酸(1) 2.74g(20mmol)に、13.5%次亜リン酸水溶液(12.7g)、およびイソプロピルアルコール0.3mlを加え45℃に加温する。この懸濁液に、攪拌しながら亜硝酸ナトリウム1.52g(22mmol)の水溶液(5.2ml)を45~50℃で約25分間かけて滴下した。滴下後、同温度にて30分間攪拌反応した。ついで反応液を約5℃に冷却し30分間攪拌した。得られる懸濁液を濾過し、氷冷水15mlで洗浄した。得られた結晶を減圧下、加熱(40℃)乾燥し2.16gの1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸(2)を得た(収率95.6%)。

融点145~150℃

【0017】

【化45】



[実施例-3] 1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸エチルエステル塩酸塩(3)
の合成

1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸(2)1.00g(8.85mmol)の99.5%エタノール(

10ml)溶液に、攪拌しながら冷却下(5℃)でチオニルクロリド1.58g(13.2mmol)を滴下した。この混合物を70℃で4時間加熱攪拌した。反応後、溶媒を減圧下留去し、得られる残渣を酢酸エチル(18ml)で洗浄した。得られた結晶を減圧下、室温で乾燥し1.00gの1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸エチルエステル塩酸塩(3)を得た(収率63.7%)。

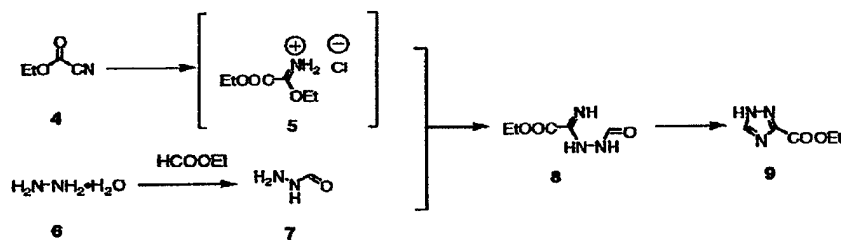
融点115~120℃

^1H NMR(d6-DMSO) δ 1.26(t, 3H, J=7.2Hz) 4.28(q, 2H, J=7.2Hz) 8.61(s, 1H) 9.19(s, 2H)

^{13}C NMR(d6-DMSO) δ 14.0, 60.8, 142.8, 145.6, 159.09

【0018】

【化46】



【0019】

【参考例-1】エチル b-ホルミルオキザルアミドラゾン(8)の合成

塩化水素64.1g(1.76mol)の酢酸エチル溶液(874ml)に無水エタノール103mlを加え5℃に冷却した。その溶液に、攪拌しながらシアノギ酸エチル(4)145g(1.46mol)を5~9℃で約10分間かけて滴下した。滴下後0~10℃で約20時間反応した。この反応混合物にメタノール580mlを10℃以下で加え、析出したホルムイミダート5の結晶を溶解した。その溶液を、ホルミルヒドラジン(7)のメタノール溶液(メタノール872ml中ヒドラジン・一水和物73g(1.46mol)とギ酸エチルエステル119.2g(1.6mol)より調製した。)中に、10℃以下で攪拌しながら約20分間かけて滴下した。滴下後5~10℃でさらに1時間攪拌した後、10%苛性ソーダ水溶液702.4gを同温度下で約30分かけて滴下し、反応液のpHを7に調整した。この中和液を減圧下加熱して(45℃)、メタノールを約1850ml留去した。得られた濃縮残渣を5℃で1時

間攪拌し、結晶を完全に析出させる。これを濾過し、氷冷水244mlで洗浄した後、得られた結晶を減圧下、加熱（40℃）乾燥し130.97gのエチル b-ホルミルオキザルアミドラゾン(8)を得た（収率56.2%）。

【0020】

【実施例-4】 エチル b-ホルミルオキザルアミドラゾン(8)から1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸エチルエステル(9)の合成

エチル b-ホルミルオキザルアミドラゾン(8) 130.97g(0.82mol)にオルトギ酸トリエチル243.9g(1.64mol)およびトルエン1310mlを加え、油浴（110～120℃）上で2.5時間加熱還流する。その後、常圧下で副生するエタノールを留去した。蒸留物の沸点が約100℃になるまで、約200g留去した。得られた濃縮液を徐冷し、5～10℃で1時間冷却晶析した。析出結晶を濾過し、氷冷トルエン249mlで結晶を洗浄後、得られた結晶を減圧下、加熱（45℃）乾燥し112gの1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸エチルエステル(9)を得た（収率96.8%）。

融点180～182℃

^1H NMR(CDCl_3) δ 1.30(t, 3H, J=6.9Hz) 4.22(q, 2H, J=6.9Hz) 8.66(s, 1H)

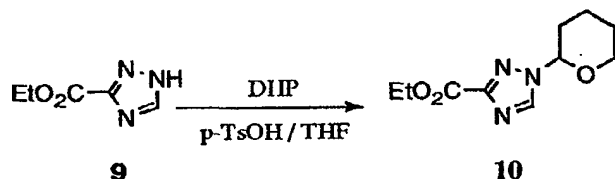
【0021】

【実施例-5】 エチル b-ホルミルオキザルアミドラゾン(8)から1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸エチルエステル(9)

エチル b-ホルミルオキザルアミドラゾン(8) 500mg(3.42mmol)、p-トルエンスルホン酸・一水和物60mg(0.32mmol)、DMF 1mlの混合物を120℃で3時間加熱攪拌した。室温に冷却した後、トルエン10mlを加え、氷冷下1.5時間加熱攪拌した。析出結晶を濾過し、氷冷トルエン9mlで結晶を洗浄後、得られた結晶を減圧下、加熱（45℃）乾燥し389mgの1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸エチルエステル(9)を得た（収率87.8%）。

【0022】

【化47】



【実施例-6】 1-(テトラヒドロピラン-2-イル)-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸エチルエステル(10)

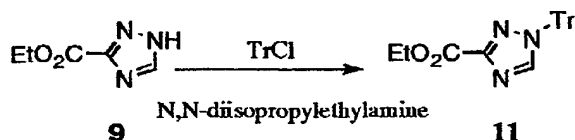
1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸エチルエステル(9) 1.25g(8.86mmol)のTHF(4ml)懸濁液にp-トルエンスルホン酸・一水和物51mg(0.27mmol)を加えた。この懸濁液に、攪拌しながら3,4-ジヒドロ-2H-ピラン1ml(11mmol)を室温で滴下した後、そのまま室温で2時間攪拌した。この反応液を酢酸エチル(15ml)で抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、乾燥(Na_2SO_4)した後、溶媒を減圧下濃縮し油状物1.98gを得た。これをシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチルで溶出)で精製することにより、1-(テトラヒドロピラン-2-イル)-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸エチルエステル(10)を無色の油状物として1.81g(収率91%)得た。

NMR(CDCl_3) δ 1.43(t, 3H, $J=7.2\text{Hz}$) 1.66-1.74(m, 3H) 2.01-2.05(m, 2H) 2.21-2.25(m, 1H) 3.72-3.77(m, 1H) 4.07-4.11(m, 1H) 4.48(q, 2H, $J=7.2\text{Hz}$) 5.54(dd, 1H, $J=2.7, 9.0\text{Hz}$) 8.37(s, 1H)

IR(neat) 1738 cm^{-1}

【0023】

【化48】



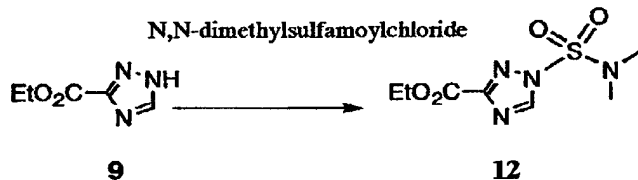
【実施例-7】 1-トリチル-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸エチルエステル(11)

1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸エチルエステル(9) 7.62 g(54 mmol) を DMF(60 ml) に溶解し、室温下、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (14 g, 108 mmol) を加え、次いでトリチルクロリド (15.8 g, 56.7 mmol) を加え、2時間攪拌した。反応液に水 (300 ml) と酢酸エチル (300 ml) を加え、結晶を濾取し、クロロホルム (150 ml) に溶解、水洗、乾燥した。溶媒を留去後、残留物をエーテルで結晶化すると標題化合物8.91 gを得た。さらに酢酸エチル層を水洗、乾燥し、溶媒を留去後、エーテルで結晶化すると標題化合物4.73 gを得た。合わせて1-トリチル-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸エチルエステル(11) 13.64 g (収率 : 66 %) を得た。

NMR(CDCl₃) δ : 1.41(3H, t, J=7.2Hz), 4.45(2H, q, J=7.2Hz), 7.11-7.13(6H, m), 7.32-7.36, 8.01(1H, s).

【0024】

【化49】



【実施例-8】 1-(N,N-ジメチルスルファモイル)-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸エチルエステル(12)

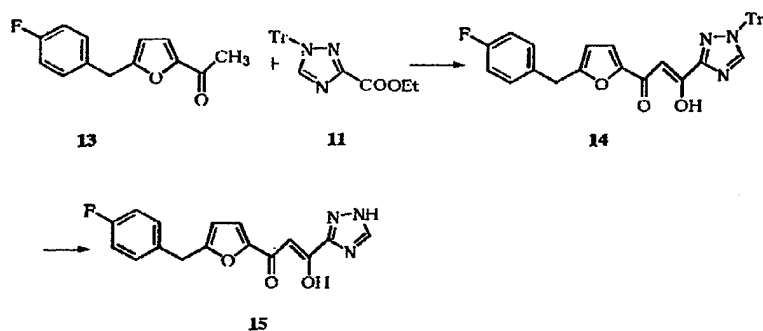
1H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸エチルエステル(9) 1.02g(7.23mmol)のDMF(6ml)溶液にトリエチルアミン1.46g(1.44mmol)を加えた。この溶液に、攪拌しながらジメチルスルファモイルクロライド1.14g(7.94mmol)を氷冷下で滴下した後、室温で8時間攪拌した。この反応液に水(30ml)を加え、酢酸エチル(20ml)で抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、水洗、乾燥(Na₂SO₄)した後、溶媒を減圧下濃縮し油状物を得た。これをシリカゲル クロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=2:1で溶出)で精製することにより、1-ジメチルスルファモイル-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸エチルエステル(12)を白色結晶として1.46g(収率82%)得た。

融点: 78.5-81.5℃

NMR(CDCI₃) δ 1.44(t, 3H, J=7.2Hz) 3.06(s, 6H) 4.50(q, 2H, J=7.2Hz) 8.63(s, 1H)

【0025】

【化50】



【実施例-9】 1-[5-(4-フルオロベンジル)フラン-2-イル]-3-ヒドロキシ-3-(1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)-プロペノン(15)

5-(4-フルオロベンジル)-2-アセチルフラン(13) 624g(2.86mol)のテトラヒドロフラン溶液(3.0l)に1.0M Lithium bis(trimethylsilyl)amide テトラヒドロフラン溶液 5.72L(2.0eq)を-32~-25℃にて加えた。同温度にて1.5時間攪拌した。1-Trityl-3-ethoxycarbonyl-1,2,4-triazole 1.26kg(1.15eq)のテトラヒドロフラン溶液(11.2L)を-32~-7℃にて加えた。反応混合物を25℃で2時間攪拌した。希塩酸に反応混合物を注ぎこみ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、溶媒を減圧下濃縮してスラリー状残渣を得た。結晶をろ別、1.53kg(95.8%)の化合物(14)を得た。この結晶をジオキサン(7.5L)で懸濁させ、1.5N 塩酸2.74L(3.0eq)を加え、70℃にて1時間攪拌した。冷却後、1.5N 苛性ソーダ2.74L(3.0eq)を加え析出した結晶をろ別した。この結晶を酢酸エチルに懸濁させ、希苛性ソーダ水溶液にて、化合物(15)を溶解させた。分液後、水溶液を濃塩酸でPH=4にした。析出した結晶をろ過した。この結晶をテトラヒドロフラン-エチルアルコールより再結晶して化合物(15) 548g (64%)を得た。

融点：183-185℃

元素分析：C₁₆H₁₂FN₃O₃ として

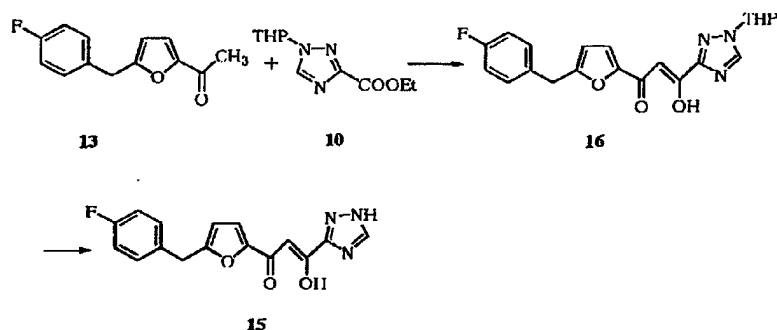
計算値(%)：C, 61.34; H, 3.86; N, 13.41; F, 6.06.

分析値 (%): C, 61.22; H, 3.72; N, 13.41; F, 6.03.

NMR(d_6 -DMSO) δ : 4.15(2H, s), 6.47(1H, d, $J=3.3\text{Hz}$), 6.93(1H, s), 7.17(2H, t, $J=9.0\text{Hz}$), 7.31-7.37(2H, m), 7.50(1H, d, $J=3.3\text{Hz}$), 8.70(1H, brs).

【0026】

【化51】



【実施例-10】 1-[5-(4-フルオロベンジル)フラン-2-イル]-3-ヒドロキシ-3-[1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-プロペノン(15)

2-アセチル-5-(4-フルオロベンジル)フラン(13) 0.70g(3.2mmol)と1-(テトラヒドロピラン-2-イル)-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸エチルエステル(10) 0.72g(3.2mmol)のTHF(7ml)混合溶液に28%ナトリウムメトキシド-メタノール溶液0.64g(3.2mmol)を氷冷下で滴下した後、室温で14時間攪拌した。この反応液に1.8%酢酸水溶液(20ml)を加え、酢酸エチル(30ml)で抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、水洗、乾燥(Na_2SO_4)した後、溶媒を減圧下濃縮し油状物1.4gを得た。これをイソプロピルアルコールで結晶化することにより、(16)を淡黄色結晶として0.77g(収率61%)得た。

融点: 128-130°C

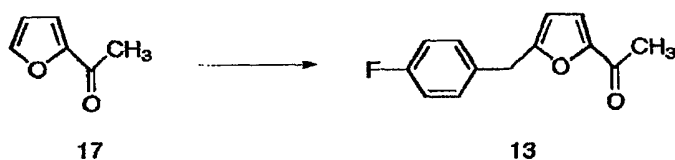
NMR(CDCl_3) δ 1.66-1.76(m, 3H) 2.03-2.08(m, 2H) 2.21-2.27(m, 1H) 3.70-3.78(m, 1H) 3.99-4.13(m, 1H) 4.04(s, 2H) 5.55(dd, 1H, $J=3.0, 9.0\text{Hz}$) 6.15(d, 1H, $J=3.3\text{Hz}$) 6.99-7.25(m, 5H) 7.02(s, 1H) 8.36(s, 1H)

1-[5-(4-フルオロベンジル)フラン-2-イル]-3-ヒドロキシ-3-[1-(テトラヒドロピラン-2-イル)-1,2,4-トリアゾール-3-イル]-プロペノン(16) 0.40g(1mmol)

、1規定希塩酸(2ml)、メタノール(2ml)の混合物を75℃の油浴下で2時間攪拌した。この反応液を室温まで放冷した後に氷冷下で15分攪拌した。析出結晶を濾取し、メタノールで洗浄することにより、(15)を淡黄色結晶として0.29g(収率93%)得た。

【0027】

【化52】



【実施例-11】 2-アセチル-5-(4-フルオロベンジル)フラン(13)

2-アセチルフラン 19.71 g (0.18 mol)の塩化メチレン溶液 (120 ml)に4-フルオロベンジルクロリド 42.9 ml (2.0 eq)、塩化亜鉛 36.6 g (1.5 eq)を加え、12時間還流反応した。析出した結晶をろ別、塩化メチレンで洗浄した。この物を水にて溶解、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、希重曹水で洗後、硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧下留去した。残留物をn-ヘキサンより再結晶して2-アセチル-5-(4-フルオロベンジル)フラン16.4 g (42 %)を得た。融点27-29℃。

$^1\text{H NMR } \delta \text{ (CDCl}_3\text{)} : 2.43 \text{ (s, 3H)}, 4.01 \text{ (s, 2H)}, 6.09 \text{ (d, } J = 3.5 \text{ Hz, 1H)}, 6.96\text{--}7.26 \text{ (m, 5H)}$

【0028】

【実施例-12】 2-アセチル-5-(4-フルオロベンジル)フラン(13)

2-アセチルフラン 9.2 g (83.4 mmol)、4-フルオロベンジルクロリド 20 ml (2.0 eq)、塩化亜鉛 22.8 g (2.0 eq)の混合物を、25℃で20時間攪拌した。(次第に析出物で攪拌は困難となる。)水に溶解して、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、希重曹水で洗後、硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧下留去した。残留物を減圧下分別蒸留をして、2-アセチル-5-(4-フルオロベンジル)フラン 9.6 g (53 %)を得た。2 mmHg / 120-125℃。

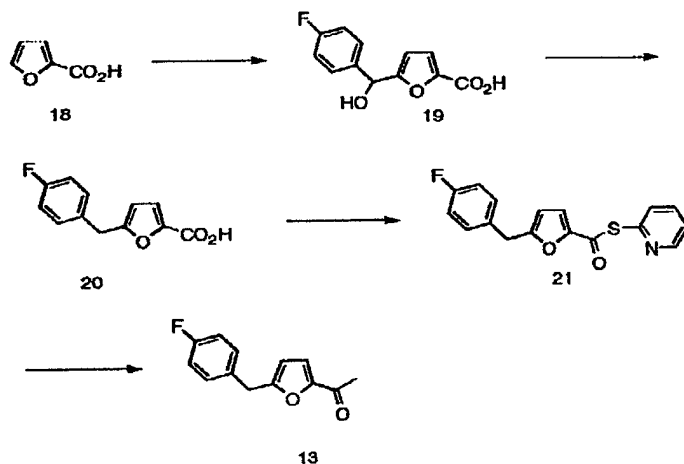
【0029】

【実施例-13】 2-アセチル-5-(4-フルオロベンジル)フラン(13)

50%塩化亜鉛水溶液258g(0.94mol)に、水69.3g、2-アセチルフラン(17) 99.0g(0.90mol) および4-フルオロベンジルクロリド260g(1.80mol)を加えた後、85℃で6時間加熱撹拌した。反応液を冷却後、酢酸エチルで抽出した。この抽出液を1N塩酸で洗浄した後、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、水洗した後減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣を減圧下で蒸留して粗2-アセチル-5-(4-フルオロベンジル)フラン(13)を145.4g(106℃~121℃ /0.4mmHg)得た。これをイソプロピルアルコール/n-ヘキサンから再結晶して2-アセチル-5-(4-フルオロベンジル)フラン(13)を84.4g得た(収率43%)。

【0030】

【化53】



【実施例-14】 2-アセチル-5-(4-フルオロベンジル)フラン(13)

(1) 2-フランカルボン酸 (5.6 g, 50 mmol) を文献 (Tetrahedron Letters, 1979, 51, p469) 記載の方法に準じて4-フルオロベンズアルデヒド (6.8 g, 55 mmol) と反応させた。後処理で得られた粗結晶をイソプロピルエーテルで洗浄し、5-[[1-(4-フルオロフェニル)-1-ヒドロキシ]メチル]-フラン-2-カルボン酸 (8.1 g, 収率:69%)を得た。融点:139-140℃(分解)

NMR(CDCl₃) δ: 5.88(1H, s), 6.28(1H, d, J=3.6Hz), 7.07(2H, t, J=8.7Hz)

, 7.25(1H, d, J=3.6Hz), 7.39-7.44(2H, m).

(2) 上記化合物 (4.72 g, 20 mmol) を文献 (Tetrahedron, 1995, 51, p11043) 記載の方法に準じ、トリメチルクロロシラン (10.8 g, 100 mmol) とヨウ化ナトリウム (15 g, 100 mmol) で還元して、5-(4-フルオロベンジル)-フラン-2-カルボン酸 (3.52 g, 収率 : 80 %) を結晶として得た。

NMR(d_6 -DMSO) δ : 4.05(2H, s), 6.31(1H, d, J=3.3Hz), 7.12-7.18(3H, m), 7.27-7.32(2H, m), 12.9(1H, brs).

(3) 上記化合物 (3.52 g, 16 mmol) を文献 (Bull.Chem.Soc.Japan., 1974, 47, p1777) 記載の方法に準じ、ジピリジルジスルフィド (4.2 g, 19.2 mmol) とトリフェニルホスフィン (5.04 g, 19.2 mmol) を反応させることにより、5-(4-フルオロベンジル)-フラン-2-カルボン酸 2-ピリジルチオエステル (3.7 g, 収率 : 77 %) を得た。融点 : 88-89 °C

NMR($CDCl_3$) δ : 4.04(2H, s), 6.15(1H, d, J=3.3Hz), 7.03(2H, t, J=8.7Hz), 7.22(1H, d, J=3.3Hz), 7.22-7.26(2H, m), 7.29-7.34(1H, m), 7.70-7.79(2H, m), 8.63-8.66(1H, m).

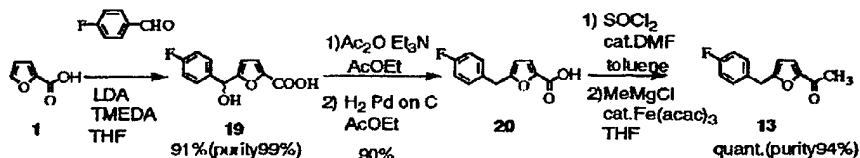
(4) 上記化合物 (3.7 g, 12.4 mmol) を文献 (Bull.Chem.Soc.Japan., 1974, 47, p1777) 記載の方法に準じ、メチルマグネシウムブロミド THF 溶液 (1 M, 14 ml) と反応させることにより、油状物として 2-アセチル-5-(4-フルオロベンジル)-フラン (2.7 g) を定量的に得た。

NMR($CDCl_3$) δ : 2.43(3H, s), 4.01(2H, s), 6.10(1H, d, J=3.6Hz), 7.01(2H, t, J=9.0Hz), 7.10(1H, d, J=3.6Hz), 7.18-7.23(2H, m).

【0031】

【実施例-15】 2-アセチル-5-(4-フルオロベンジル)フラン(13)

【化54】



(1) 25%LDA(THF/ヘプタン/エチルベンゼン)混合溶液27.5ml(30mmol)を-50°C

に冷却し、テトラメチルエチレンジアミン7.5ml(30mmol)を加えた後、攪拌しながら-45℃以下で2-フランカルボン酸2.24g(20mmol)のTHF溶液(12ml)を25分間で滴下した。滴下後-50℃で1時間攪拌し、得られた懸濁液にTHF40mlを加えた後、4-フルオロベンズアルデヒド3.8ml(35mmol)を一気に加えることにより温度は-50℃から-15℃に上昇した。その後氷冷下30分間攪拌した後、水40mlを加えた。有機層をさらに1N水酸化ナトリウム水溶液で抽出した。得られたアルカリ層をトルエンで洗浄後、希塩酸で酸性とした後酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥(無水硫酸ナトリウム)後溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をトルエンで結晶化し、冷トルエンで洗浄することにより、4.29gのヒドロキシカルボン酸19を得た(収率91%)。

(2) ヒドロキシカルボン酸19 1.18g(5 mmol)とトリエチルアミン1.52g(15mmol)の酢酸エチル溶液(15ml)に、氷冷下、酢酸無水物1.16g(11.4mmol)の酢酸エチル溶液(1ml)を滴下した。滴下後、氷冷下でさらに30分間攪拌した。次いでトリエチルアミン253mg(2.5mmol)および10%パラジウム炭素180mgを加えた後、常圧の水素雰囲気下で4.5時間攪拌した。反応後、触媒をろ別し得られたろ液に希塩酸を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥(無水硫酸マグネシウム)後溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をn-ヘキサンで結晶化し、n-ヘキサン洗浄することにより、991mgのカルボン酸20を得た(収率90%)。

(3) カルボン酸20 1.00g(4.54 mmol)のトルエン(5ml)懸濁液にチオニルクロリド648mg(5.44 mmol)およびDMF(0.03ml)を加え、80℃で1.5時間加熱攪拌した。溶媒および過剰のチオニルクロリドを減圧下留去し、再度トルエンを5mlを加え、これを減圧下留去した。得られた残渣にTHF10mlおよび鉄アセチルアセトナート $\text{Fe}(\text{acac})_3$ 48mg(0.12mmol)を加え、-20℃に冷却した。窒素雰囲気下で攪拌しながら-10℃以下で3MメチルマグネシウムクロリドのTHF溶液1.75ml(5.25mmol)を10分間で滴下した。滴下後-20℃で30分間攪拌した後、反応液に希塩酸を加え、これをトルエンで抽出した。この抽出液を水洗、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、再度水洗した後、減圧下で溶媒を留去して2-アセチル-5-(4-フルオロベンジル)フラン(13)を1.02g得た(収率は定量的)。

【0032】

【発明の効果】

本発明により、1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸エステル誘導体を工業的に製造することができ、さらには、抗インテグラーゼ阻害薬、抗HIV薬である式(X)で示される化合物を安定して多量に供給することができる。

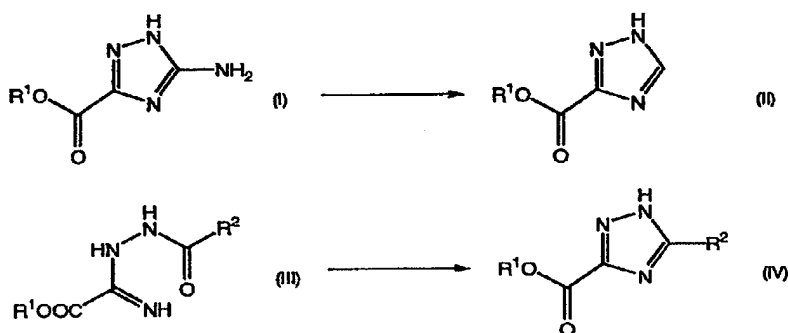
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 工業的製造に適した 1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボン酸エステル誘導体の製造法を提供する。

【解決手段】 亜硝酸アルカリ金属又は亜硝酸アルカリ土類金属及び還元剤（例えば、次亜リン酸）存在下で、式（I）で示される化合物の脱アミノ化を行い、式（II）で示される化合物を得る方法、及び式（III）で示される化合物を、トリアルキルオルソエステル又は酸触媒の存在下で閉環させ、式（IV）で示される化合物を得る方法を見出した。

【化 1】



（式中、 R^1 は水素又は置換されていてもよいアルキル、 R^2 は水素、置換されていてもよいアルキル、又は置換されていてもよいアリールである）

【選択図】 なし

特平 11-23030

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 {000001926}

1. 変更年月日 1990年 8月23日
[変更理由] 新規登録
住 所 大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号
氏 名 塩野義製薬株式会社